(Aus dem Pathologischen Institut des städt. Krankenhauses Moabit zu Berlin. [Direktor: Prof. Dr. *Rud. Jaffé*].)

Experimentelle Untersuchungen mit intravenöser Cholesterinzufuhr

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Leopold Kaufer
Virje

Tag der Promotion: 16. März 1929

Verlagsbuchhandlung Julius Springer in Berlin 1928

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. ~~Kolbe.~~ von Eicken

Referent: Geh. Med.-Rat. Prof. Dr. *O. Lubarsch.*

Sonderdruck aus „Zeitschrift für die ges. experimentelle Medizin"
Bd. 62, Heft 5/6.

Das gesamte Studium über Organveränderungen nach künstlicher Cholesterinzufuhr liegt erst wenige Jahre zurück. Trotzdem besteht heute bereits eine Literatur über dieses Gebiet, die schon fast unübersehbar ist. Das wichtigste Ergebnis all dieser Versuche war die künstliche Erzeugung der Arteriosklerose. Daneben fanden sich aber bei den Versuchstieren, besonders aber beim Kaninchen weitere immer wiederkehrende typische Veränderungen, so daß viele Autoren heute geradezu von einer Cholesterinkrankheit sprechen.

Der größte Teil der hierüber vorliegenden Arbeiten geht auf Versuche zurück, die mit enteraler Cholesterinzufuhr am Kaninchen gearbeitet haben. Denn es zeigte sich sehr bald, daß das Kaninchen am stärksten auf künstliche Cholesterinzufuhr reagiert. Die enterale Zufuhr war aber die bequemste, da das Cholesterin nur in Fetten lösbar ist und daher sehr schwer intravenös angewandt werden kann, während subcutane Injektionen keinen Vorteil, aber manche Nachteile gegenüber der Einverleibung per os zu haben scheinen.

Trotzdem erscheint es keineswegs erwiesen, daß die Tiere auf parenterale Cholesterinzufuhr ebenso reagieren wie auf enterale Einverleibung. Wissen wir doch beispielsweise, daß die Verteilung intravitaler Farbstoffe von der Art der Zufuhr weitgehend abhängt. Ebenso erscheint es auch durchaus möglich, daß bei intravenöser Zufuhr von Cholesterin eine andere Verteilung des Cholesterins im Organismus und somit eine andere Reaktion der verschiedenen Organe beobachtet wird. Es schien daher durchaus wichtig, systematisch zu untersuchen, wie sich Kaninchen nach intravenöser Cholesterinzufuhr, und zwar nach verschiedener Dosierung und verschiedenen Zeiträumen verhielten, und es schien besonders interessant, die Befunde dieser Tiere mit den Befunden nach Cholesterinfütterung zu vergleichen.

Auch praktisch sind uns diese Fragen nicht bedeutungslos, da ja schon Versuche gemacht wurden, Cholesterin therapeutisch anzuwenden. Diese Versuche scheinen nicht ungefährlich nach den im Experiment mit Cholesterinfütterung beobachteten Veränderungen. Sollten aber diese Veränderungen nach intravenöser Zufuhr ausbleiben, so wäre hiermit vielleicht ein neuer Weg für therapeutische Versuche gegeben.

Die Herstellung eines für intravenöse Zufuhr geeigneten Präparates macht Schwierigkeiten. Denn ein in Öl gelöstes Präparat wird man kaum über lange Zeit hin intravenös geben können. Ich war infolgedessen auch nur dadurch imstande meine Versuche in der erhofften Weise durchführen zu können, daß mir von den Promontawerken in Hamburg ein Präparat in wässeriger Lösung hergestellt wurde. Die Firma berichtet mir über die Herstellung des Präparates:

Bei den zu den Versuchen verwandten Cholesterinlösungen handelt es sich um durch Cholest-Ozonid als Schutzkolloid stabilisierte neutrale Emulsionen des Sterins.

Nähere Angaben kann die Firma nicht geben, da das Verfahren zur Herstellung dieser Lösungen zum Patent angemeldet ist.

Für meine Versuche habe ich folgende 4 Lösungen gebraucht.

1. 0,1% Cholesterinlösung
2. 1% „
3. 3% Cholesterinemulsion
4. 5% „

Es geht hieraus hervor, daß es sich bei dem von mir verwandten Präparat nicht um ein unverändertes Cholesterin gehandelt hat. Ich kann also auch nicht behaupten, daß die von mir erzielten Ergebnisse für intravenöse Zufuhr von reinem Cholesterin oder von jedem Cholesterinpräparat zutreffen, sondern ich kann nur sagen, daß diese Ergebnisse bei dem von mir angewandten Präparat zu erzielen sind. Ich will dies ausdrücklich betonen, weil man bei den verschiedenen Erscheinungsformen des Cholesterins und der Cholesterinester im Organismus annehmen muß, daß schon geringe Änderungen die biologische Wirksamkeit beeinflussen. Trotzdem halte ich die Durchführung derartiger Versuche für wertvoll, weil vielleicht gerade erst durch verschiedene Präparate Fragen der biologischen Wirksamkeit des Cholesterins in verschiedener Gestalt geklärt werden können.

Ehe ich aber zur Mitteilung meiner Befunde übergehe, will ich kurz das Bild zeichnen, wie es sich nach den Literaturangaben als charakteristisch für die Cholesterinkrankheit der Kaninchen nach enteraler Zufuhr darstellt. Ich will dabei nicht alle Arbeiten einzeln besprechen, da dies viel zu weit führen würde, sondern will so vorgehen, daß ich zusammenfassend die Organbefunde mitteile, so wie sie sich nach Durchsicht der Literatur als regelmäßiger Befund ergeben; ich werde dabei nur die wesentlichsten Arbeiten zitieren, um es dem Leser zu ermöglichen, die entsprechenden Literaturangaben zu finden. Ich will dann versuchen ein möglichst vollständiges Bild von den in der Literatur niedergelegten Befunden

nach parenteraler Cholesterinzufuhr zu geben, und will diese Ergebnisse mit den enteralen vergleichen. Danach werde ich meine eigenen Befunde mitteilen. Ich werde mich bei allen Angaben auf das Kaninchen beschränken, da ich selbst nur mit Kaninchen gearbeitet habe, und wie ich schon hervorgehoben habe, die Befunde bei anderen Tierarten von denen bei Kaninchen abweichen.

Als einer der ersten, die nach Einverleibung von tierischem Eiweiß, Fett, Lipoid, Cholesterin abnorme Befunde beobachten konnten, muß *Ignatowski* genannt werden. Er glaubte zunächst, daß die tierischen Proteine die Veränderungen hervorriefen. *Stuckey* jedoch konnte zeigen, daß die Lipoide, Fett und Cholesterin (Gehirn, Leber, Milch) die wirksamen Bestandteile wären, ebenso daß die Neutralfette einen Anteil daran hätten, während *Wesselkin* nachwies, daß reines Protein ohne Effekt war. *Chalatow* fand dann die isotropen und anisotropen Ablagerungen in der Leber, Substanzen, die nach *Adam* und *Aschoff* Cholesterin enthielten. Den Beweis lieferte *Anitschkow*, der in seinen Experimenten reines Cholesterin verwandte.

Nach ihm haben viele Autoren mit reinem Cholesterin gearbeitet.

Das durch Cholesterinfütterung bei Kaninchen hervorgerufene Krankheitsbild zeigt charakteristische Veränderungen:

1. Des Allgemeinzustandes.

Hypercholesterinämie bis zu sahnenartiger Trübung des Blutserums. Das Ansteigen der Cholesterinwerte ist nicht gleichförmig und auch zeitlich verschieden.

Mitunter *Blutdruckerhöhung*, die aber auch in anderen Fällen fehlen kann.

Stumpfes Verhalten der Tiere, struppiges Fell.

2. Der Organe.

Mehr oder weniger starke Atheromatose der *Aorta*, wie auch der mittleren Gefäße. Atheromatose an der Mitralis und an den Aortenklappen.

Bei kurzer Versuchsdauer starke Ablagerung anisotroper Fettsubstanzen in *Leber* und *Milz*. Bei längerer Fütterungsdauer kommt es in der Leber zu starken cirrhotischen Erscheinungen mit Wucherung des Bindegewebes und der Gallengänge, in der Milz zu starker Hypertrophie und Hyperplasie der retikulären Zellen sowie der Endothelzellen der Sinus.

Die *Nebenniere* weist eine beträchtliche Anreicherung anisotropen Fettes in der Zona fasciculata und reticularis wie auch in der Glomerulosa auf. Bei fortdauernder Fütterung kommt es in den erstgenannten Schichten zu degenerativen Prozessen der Zellen.

Ablagerung von Lipoidsubstanzen in den Tubulis contortis und in den Stromazellen der Papillen der *Niere*.

Bildung eines Arcus senilis des *Auges* und *Ohres*.

Ergebnisse der parenteralen Cholesterinzufuhr.

1. Subcutane und intraperitoneale Injektionen.

Zinserling verwandte Cholesterin, das in Sonnenblumenöl gelöst war und das er bei einer täglichen Dosis von 0,2—1 g Cholesterin bis zu 113 Tagen und einer Gesamtmenge von 37,8 g Cholesterin subcutan und bei der gleichen Tagesdosis bis zu 39 Tagen und einer Gesamtmenge von 13,4 g Cholesterin intraperitoneal spritzte.

Bei den subcutanen Injektionen kam er zu folgenden Ergebnissen. In den regionären Lymphdrüsen kommt es in allen Versuchen zur Überschwemmung der Sinus durch verschiedene Zellformen, hauptsächlich durch Makrophagen, Polyblasten, die in ihrem Protoplasma feine Tröpfchen fettähnlicher Substanz enthalten. Auch Leukocyten sind nachweisbar. Außer den Zellelementen lagen in den Sinus noch große Fetttropfen und zuweilen auch Cholesterinkrystalle, um die sich Riesenzellen bildeten. Analoge Veränderungen in der Lunge, auch Fettembolie der Lungen. Veränderungen der übrigen Organe nur in 2 Fällen längster Versuchsdauer. Unbedeutende Fettinfiltration der *Kupffer*schen Sternzellen in der Leber. In einem Falle waren Veränderungen ausgedehnterer Natur. So enthielten die Leberzellen feinste staubförmige Lipoidsubstanzen, die Infiltration der Kupfferschen Zellen durch anisotrope Fette trat deutlich zutage. In den Epithelzellen der Gallenwege ließen sich keine fettähnlichen Substanzen nachweisen. Unbedeutende Infiltrationen mit anisotropem Fett in den retikulo-endothelialen Zellen der Milz. Kleine Fettembolien der Leber und Milz. Die Nebennieren waren ein wenig vergrößert, auch die Quantität des anisotropen Fettes war im Vergleich zur Norm erhöht, nicht annähernd jedoch die Quantität der per os-Versuche von nur kurzer Dauer.

Die Veränderungen der Organe nach intraperitonealen Injektionen lassen sich als Fettembolien charakterisieren, die hauptsächlich in den Lungen zutage treten, deren Gefäße häufig Fetttröpfchen und Cholesterinkrystalle in ihrem Innern enthalten. Die Nebennieren sind unbedeutend vergrößert, die Menge der anisotropen Substanz in der Zona fasciculata erhöht.

Wacker und *Hueck* fanden nach subcutanen und intraperitonealen Injektionen (5% Cholesterinlösung in Olivenöl, bis zu 94 Tagen in einer Gesamtmenge von 9,75 g Cholesterin) reichliche Lipoidansammlung in den inneren Organen, nie aber die geringste Aortenveränderung. Dauernde Zufuhr von Cholesterinestern subcutan, ebenso Zufuhr von freiem Cholesterin per os hat einen Anstieg von freiem und als Ester gebundenem Cholesterin im Blutserum, sowie eine starke Anreicherung hauptsächlich in Leber, Nebennieren und Fettgewebe von Cholesterin zur Folge.

Engel und *Cserna* spritzten bis zu 10 Monaten 2% Cholesterinemulsion intraperitoneal. In ihren Versuchen fanden sich an der Aorta gar keine Veränderungen. In mehreren Fällen lagen im Peritonealraum kleinere Mengen nicht aufgesaugten Cholesterins, bei einem Versuchstier war der eine Pleuraraum mit großen Mengen weißer ziemlich trockener kreideartiger Masse ausgefüllt, die chemische Untersuchung ergab Cholesterin. Ein 10 Monate lang injiziertes Tier zeigte intensiv weiß injizierte Lymphbahnen im Retroperitonealraum und im Darm hinauf bis zum Zwerchfell. Die parenchymatösen Organe wurden hier nicht untersucht, der Cholesteringehalt des Blutes war im Laufe der Injektionen, wenn auch nicht beständig, so doch etwas erhöht.

Zusammenfassung: Die *subcutanen* und *intraperitonealen* Injektionen von Cholesterin führten also zu folgendem Ergebnis:

Unbeständige Erhöhung des Cholesteringehaltes des Blutes. Keine Veränderung im Befinden der Tiere.

In *keinem Falle* irgendwelche Veränderungen der *Aorta*.

Riesenzellbildung um abgelagerte Cholesterinkrystalle in Lymphdrüsen und Lungen.

Unbedeutende Infiltrationen mit anisotropem Fett in den *Kupffer*schen Sternzellen der *Leber* und in den retikulo-endothelialen Zellen der Milz.

Fettembolien in Lungen, Leber und Milz.

Zunahme der anisotropen Substanz der Zona fasciculata der *Nebennieren*.

Diese Befunde unterscheiden sich also sehr wesentlich von den nach enteraler Zufuhr:

1. durch das Fehlen jeglicher arteriosklerotischer Veränderungen,

2. durch das verhältnismäßig geringe Vorkommen von Cholesterin in den Organen, sowie durch das völlige Fehlen von cirrhotischen Erscheinungen der Leber und Zellhyperplasien der Milz.

Auffallend ist, daß, obwohl in den bisher mitgeteilten Fällen die Injektionen nicht intravenös, sondern subcutan oder intraperitoneal gegeben waren, trotzdem die injizierten Massen in Form von Embolien in den Capillaren von Lungen, Leber und Milz gefunden wurden.

Intravenöse Injektionen.

Klotz gebrauchte für seine Versuche Cholesterin in Olivenöl 1:15, davon spritzte er zwei- bis dreimal wöchentlich gewöhnlich 1 ccm aber auch bis 5 ccm. Versuchsdauer 6 Tage bis 3 Monate. In keinem Falle waren klinische Anzeichen einer Lungenembolie vorhanden, obwohl zahlreiche Capillaren der Lunge durch Ölmassen vollständig verschlossen waren. In keinem Falle waren nennenswerte Veränderungen aufgetreten, die Tiere waren im guten Allgemeinzustande und nahmen an Gewicht zu.

Fast das ganze Cholesterinolivenölgemisch war in den Capillaren der Lunge festgehalten worden. Etwas jedoch war auch in den Nierenglomerulis und den kleinen Gefäßen des Herzens, der Leber und Milz gefunden worden, in anderen Geweben nur in sehr geringem Maße. Bereits nach einer kleinen Dosis war die Lunge übersät mit Öltropfen. Das Lungengewebe war fester und kollabierte nicht. Die noch unversehrten Gefäße und Capillaren waren erweitert und überfüllt. In der Umgebung des Capillarverschlusses erschienen die Alveolen geschrumpft, die Alveolarränder waren verdickt, so daß überall kleine Knötchen zu sehen waren, das ganze Bild ähnelte einer Miliartuberkulose. Es war hier unter dem Einflusse des in der Nähe liegenden Cholesterins zu einer Proliferation der Endothelzellen gekommen.

Ferner zeigen sich auch Veränderungen an anderen Organen. Die Nebennieren waren vergrößert; die Milzzellen enthielten fettige Substanzen, gelegentlich Krystalle, in einem einzigen Falle anisotrope Substanzen.

In einer zweiten Serie von Injektionsversuchen gebrauchte *Klotz* eine Cholesterinemulsion (2—3 mal wöchentlich Injektionen, Versuchsdauer über 3 Monate, Höchstmenge des injizierten Cholesterins 2150 mg). Hierbei fand sich anisotropes Cholesterin in Milz, Nebennieren, Arterien. In letzteren waren einige fettige Streifen sichtbar, mikroskopisch eine geringe Anhäufung endothelialer Zellen mit anisotropem Fett. Auch die Muskelfasern der benachbarten Media nehmen etwas Fett auf, vereinzelt wurde Verkalkung in diesen fettigen Stellen beobachtet.

Dewey (diese Arbeit war mir im Original nicht zugänglich) beobachtete nach intraperitonealen wie auch nach intravenösen Injektionen schwere Schädigung der

Leber und geringe Lipoidinfiltrationen der Aortenintima, die bisweilen auch ausblieb. Sie stellt einen Unterschied im Gebrauch von filtrierter und nicht filtrierter Cholesterinemulsion zur Injektion fest und behauptet, daß man mit ersterer nie so schwere Veränderungen erzeugen könne. Sie beschreibt schon nach einmaliger Injektion mit filtrierter Cholesterinlösung Schädigungen. *Dewey* beobachtete bei ihren Versuchen eine Erhöhung der Cholesterinwerte im Blut bis zu 0,320%.

Deicke stellte eingehende Untersuchungen über die Wirkung intravenöser Cholesterininjektionen auf den Cholesterinspiegel im Blut und auf den Tierorganismus an. Er verwandte hierzu 4 verschiedene Lösungen:

1. Wackersche Lösung . . . . 0,024 g Cholesterin
2. Cholesterinlösung 2 : 1000 . . 0,004 g „
3. 4% Heydenlösung . . . . . 0,08 g „
4. 30% Esterlösung . . . . . 0,600 g „

Injektionsdauer 37—400 Tage. Cholesteringesamtmenge 0,625 g bis 10,8 g.

Histologisch fand *Deicke* keine Veränderungen an der Aorta und an den großen Gefäßen, keine Fettinfiltration. Das injizierte Cholesterin wird von den Bindegewebszellen und den Retikuloendothelien der Leber und Milz aufgefangen und dort in größerem und geringerem Maße, je nach der Menge des Cholesterins gefunden. Auffallend groß war der Lipoidgehalt der Nebennieren, so daß anzunehmen ist, daß das einverleibte Cholesterin in den Depots gespeichert wird. Auf Gewicht und Blutdruck haben die Injektionen keinen Einfluß.

Wechselnd sind die Ergebnisse der Cholesterinuntersuchung im Blute. Nach einmaligen Injektionsversuchen waren vorübergehende Steigerungen des Blutcholesterins die Regel. Nach Injektionen von Cholesterinlösungen, die ihrem Cholesteringehalt nach an eine Beeinflussung des Cholesterinspiegels nicht denken ließen, trat eine vorübergehende Steigerung des Blutcholesterins ein, hingegen die Injektionen einer so konzentrierten Cholesterinlösung wie die 30% Esterlösung gar keine Erhöhung gab. Ebenso wechselnd waren die Injektionen mit dem Heydenschen Cholesterin, bei dem einmal nur geringe Erhöhung, zweimal sehr starke (bis zum 12fachen) eintrat.

Deicke erklärt diese seltsamen Resultate durch Analysenfehler, Jahreszeit, Brunst, Verdauungszustand, Erregungen durch das Gehaltenwerden usw. Ferner dadurch, daß durch wiederholte Blutentziehungen an sich schon eine Vermehrung des Blutcholesterins auftrete. Daß schließlich das „Milieu" des eingeführten Cholesterins nicht gleichgültig für die Erzeugung einer Blutcholesterinerhöhung sein könne. Hingegen glaubt *Deicke*, daß die Mengen injizierten Cholesterins ohne Einfluß wären, wie es seine Versuche mit minimalen Cholesterinkonzentrationen bewiesen.

Bei länger dauernden Injektionen sinkt der anfangs gesteigerte Cholesteringehalt nach Aussetzen der Injektionen wieder auf die Norm zurück. Die Wirksamkeit des Cholesterins wird durch Zusatz von Eiweiß verstärkt, so daß es zu starken Erhöhungen des Blutcholesterins kommt.

B. Fischer spritzte zwecks Erzeugung von Epithelwucherungen in der Lunge Öle intravenös. Bei Ölinjektionen mit Zusatz von Cholesterin, Lanolin usw. blieb das Lungengewebe unverändert. Erst nach Zusatz stärker reizender Substanzen wie Campheröl oder Olivenöl beobachtete er Verdickung, reichlich pseudoeosinophile Zellen im Lungengewebe neben einer deutlichen Endarteritis der kleinen Arterien, keine Nekrosen oder Infarkte (4 g Cholesterin in 30 ccm Campheröl, in 14 Tagen 6 Injektionen).

In einem anderen Falle sah er in der Lunge geringe Ölembolie in großen und kleinen Tröpfchen, die in stark verdickten zellreichen Alveolarepithelien liegen. Vielfach sind die Öltröpfchen von dichten Pigmenthaufen umgeben, besonders an den zellig infiltrierten Pleuren. Die Pigmentmassen geben die Berlinerblaureaktion, es handelt sich also um Hämosiderin. Infarkte oder Nekrosen finden sich nicht

(5% Cholesterinolivenöl, 43 Tage, 17 Injektionen zu 0,5 ccm, insgesamt 8,5 ccm Cholesterinolivenöl). Zunahme des Gewichts während des Versuchs um 590 g.

Zusammenfassung: Die Versuche mit *intravenöser Cholesterinzufuhr* bei Kaninchen führten zu folgenden Resultaten.

Der Allgemeinzustand der Tiere war gut; es war auch Gewichtszunahme festzustellen *(Klotz)*.

Eine Erhöhung des *Cholesteringehaltes des Blutes* wurde nur vorübergehend und sehr variabel erzielt.

Klotz und *Dewey* fanden bei ihren Experimenten Lipoidinfiltrationen der *Aortenintima*, ersterer beobachtete auch Verkalkung dieser Stellen. *Deicke* konnte keine Veränderungen an der Aorta und an den großen Gefäßen feststellen.

In den Zellen der *Leber*, *Milz* und *Nebennieren* fanden sich anisotrope Fettsubstanzen. Daneben sah *Dewey* auch schwere Leberschädigungen, während *Klotz* ausgedehnte Gefäßembolien in Lungen, Leber und Milz beobachtete.

Meine Zusammenstellung aus der Literatur zeigt also, daß die Befunde nach parenteraler Cholesterinzufuhr bei Kaninchen in recht wesentlichen Punkten von den nach enteraler Zufuhr abweichen. Wir sahen aber ferner, daß die wenigen Untersucher, die mit intravenösen Injektionen gearbeitet haben, keineswegs zu einheitlichen Resultaten gekommen sind. Es erschien danach angebracht, meine Versuche mit dem mir zur Verfügung stehenden, eingangs erwähnten Präparat durchzuführen.

Ich mußte dabei darauf achten, wie sich der Blutcholesterinspiegel verhielt und ferner sämtliche in Betracht kommenden Organe einer histologischen Untersuchung unterziehen. Die chemischen Untersuchungen wurden aus äußeren Gründen in relativ wenig Fällen durchgeführt. Ich nahm dieselben in dem chemischen Laboratorium des Moabiter Krankenhauses unter Aufsicht von Herrn Prof. *Jacoby*, dem ich auch an dieser Stelle dafür herzlichst danke, nach der Methode von *Autenrieth* und *Funk* vor.

Zur histologischen Untersuchung wurden Stückchen aller Organe eingesetzt und wie folgt behandelt:

Die in Formalin fixierten Organstückchen wurden zum Teil auf dem Gefriermikrotom zu 5—15 μ starken Schnitten verarbeitet, zum Teil in Gelatine oder Paraffin eingebettet und dann geschnitten. Diese Schnitte wurden nunmehr in der üblichen Weise mit Hämalaun-Eosin, Sudan III, Nilblausulfat, Kaliumbichromat-Hämatoxylin *(Smith-Dietrich)* gefärbt. Es wurde ferner in zahlreichen Fällen die *Schultze*sche Reaktion ausgeführt. Zum direkten Nachweis des Cholesterins wurden teils ungefärbte teils mit Nilblausulfat gefärbte Präparate im Polarisationsmikroskop untersucht, und vor allem auf die Anwesenheit doppeltbrechender Substanzen durch Erwärmen und Wiederabkühlen geprüft.

Ich bin mir dabei klar, daß mit dieser histochemischen Methode keine eindeutigen Resultate zu erzielen sind, jedoch scheint mir die Durchführung der Untersuchung an meinem Material mit dieser Methodik

durchaus angebracht im Vergleich mit den Ergebnissen nach enteraler Zufuhr. Ich will aber ausdrücklich betonen, daß das negative Ergebnis, das ich in vielen Organen erzielte, nicht etwa beweist, daß in diesen Organen keine Vermehrung des Cholesterins stattgefunden hatte, denn es ist durchaus möglich, daß das Cholesterin in einer Form abgelagert ist, die sich dem histochemischen Nachweis entzieht. Wichtig erschien mir aber vor allem die Frage, ob irgendwelche pathologische Organveränderungen, wie nach enteraler Zufuhr, zu beobachten wären.

Besonders mußte ich deswegen mein Augenmerk auf das Gefäßsystem richten, da, wie wir gesehen haben, nach enteraler und in geringerem Grade auch nach intravenöser Zufuhr Veränderungen gefunden wurden, die den Anfangsstadien oder vorgerückten Stadien der Arteriosklerose glichen.

Da ich nun, wie ich betonen werde, makroskopisch keine Veränderungen an den Gefäßen sah, es aber andererseits unmöglich ist, die gesamte Kaninchenaorta in Serienschnitten zu untersuchen, so war es für mich schwierig zu entscheiden, welche Stücke ich zur mikroskopischen Untersuchung entnehmen sollte. Ich ging daher so vor, daß ich nach der *Benda*schen Methode die gesamte Aorta mit Sudan färbte. Diese Methode erscheint mir für derartige Versuche außerordentlich empfehlenswert, da auch schon kleinste Intimaverfettungen dadurch hervortreten und danach histologisch untersucht werden können.

Ich habe für meine Untersuchungen im ganzen 19 Tiere verwandt, die mit der eingangs erwähnten, mir von den *Promonta*werken zur Verfügung gestellten Cholesterinlösung injiziert wurden.

Die Versuchsdauer schwankte zwischen 4—396 Tagen; auch in der Dosierung ergaben sich viele Varietäten. Gewöhnlich begann ich mit niedrigprozentigen Lösungen und stieg allmählich an, jedoch habe ich auch von vornherein einige Tiere mit großen Mengen gespritzt. Ich will daher bei meiner Besprechung so vorgehen, daß ich 3 Gruppen unterscheide, und zwar so, daß ich in der ersten Gruppe die Tiere zusammenfasse, bei denen ich mit sehr kleinen Dosen begann und allmählich anstieg. Ich nehme dann hier nur die Tiere, die eine kürzere Lebensdauer zeigten.

In der 2. Gruppe werde ich die Tiere besprechen, bei denen gleichfalls allmählich angestiegen wurde, die aber eine wesentlich längere Versuchsdauer hatten. In der 3. Gruppe schließlich werden die Tiere anzuführen sein, bei denen ich von vornherein mit großen Dosen vorging, und die auch nur relativ kurze Zeit im Versuch waren.

Eigene Ergebnisse nach intravenösen Cholesterininjektionen bei Kaninchen.

I. Gruppe. Es wurden zuerst 4 Tiere (3; 183; 200; 185) wöchentlich zweimal mit einer 0,1%igen Cholesterinlösung, später 1%ig, zunächst 1 ccm dann 2—3 ccm gespritzt. Die Versuchsdauer betrug 17—71 Tage.

II. Gruppe. 10 Tiere (125; 13; 14; 7; 2; 10; 12; 1; 2; 8) erhielten zuerst 1%iger Cholesterinlösung zweimal wöchentlich, dann später 3%ige und 5%ige Cholesterinemulsion, durchschnittlich jeden zweiten Tag 2—3 ccm. Versuchsdauer 3—396 Tage.

III. Gruppe. 5 Tiere (41; 37; 34; 38; 39) erhielten jeden Tag durchschnittlich 5 ccm einer 5%igen Cholesterinemulsion. Versuchsdauer 4 bis 61 Tage.

Über die genauen Zahlenwerte dieser drei Gruppen gibt folgende nach der Cholesteringesamtmenge aufgestellte Tabelle Aufschluß.

	Nr.	Versuchsdauer	Cholesterin-gesamtmenge	Todesursache
I. Gruppe	Kaninchen 3	17 Tage	0,17 g	Pneumonie
	„ 183	45 „	0,270 „	Getötet
	„ 200	70 „	0,429 „	„
	„ 185	71 „	0,491 „	„
II. Gruppe	„ 125	153 „	1,68 „	Pneumonie
	„ 13	111 „	4,6 „	Getötet
	„ 14	111 „	4,6 „	„
	„ 7	236 „	12,5 „	Anaphylaktischer Shock
	„ 2	362 „	16,6 „	Getötet
	„ 10	174 „	16,8 „	„
	„ 12	170 „	17,4 „	„
	„ 1	396 „	18,3 „	„
	„ 11	188 „	18,5 „	„
	„ 8	192 „	19,3 „	„
III. Gruppe	„ 41	4 „	1,25 „	Pneumonie
	„ 37	42 „	10,5 „	Anaphylaktischer Shock
	„ 34	59 „	14,75 „	Getötet
	„ 38	61 „	15,25 „	„
	„ 39	61 „	15,25 „	„

Ehe ich zur Besprechung der Organbefunde übergehe, bei denen ich die Tiere nach den oben erwähnten Gruppen einteile, sollen einige Worte über den Gesamtzustand der Tiere gesagt werden. Es erscheint angebracht dies für alle Gruppen zusammen zu tun, da sich in den Allgemeinreaktionen die Tiere in den einzelnen Gruppen nicht unterscheiden.

Allgemeinzustand der Tiere.

Das Anfangsgewicht betrug in der Regel 2000 g; im ersten bis dritten Versuchsmonat war durchschnittlich eine wöchentliche Gewichtszunahme von 50 g festzustellen, das Gewicht hielt sich dann bei einer Reihe von Tieren konstant, bei mehreren stieg es aber auch bis zu 4000 g und mehr. Auf keinen Fall ist durch die Injektionen eine Verschlechterung des körperlichen Befindens eingetreten. An dem Verhalten der Tiere war nichts Besonderes zu bemerken, sie verhielten sich genau so wie ungespritzte Tiere. Ein Arcus senilis konnte in keinem Fall beobachtet werden.

Die an sechs Tieren der letzten beiden Gruppen (Kaninchen 7; 2; 8; 37; 34; 38) vorgenommenen Bestimmungen des Cholesteringehaltes des Blutes ergaben übereinstimmend mit dem Resultat anderer Untersucher folgendes: Bei fortlaufend längere Zeit hindurch gespritzten Tieren fand sich bei Entnahme des Blutes $^1/_2$ Stunde nach der letzten Injektion eine Erhöhung des Cholesteringehaltes bis auf 0,116%.

Es zeigte sich jedoch, daß es völlig gleichgültig war, ob die Tiere schon längere Zeit vorher mit größeren Dosen Cholesterin vorbehandelt waren. So bekamen Kaninchen 37; 34; 38 mehrere Tage lang 5 ccm einer 5%igen Cholesterinemulsion und es wurde dann nach einer dieser

Injektionen die Blutentnahme vorgenommen; es konnte aber niemals eine der zugeführten Cholesterinmenge entsprechende Erhöhung des Cholesteringehaltes des Blutes festgestellt werden.

Bei denselben Tieren waren nach 24 Stunden nach der letzten Injektion fast wieder annähernde Normaldurchschnittswerte von 0,038 bis 0,065% vorhanden. Längere Zeit nach der letzten Injektion vorgenommene Untersuchungen ergaben größtenteils nicht mehr abzulesende Cholesterinwerte. Daraus ist zu schließen, daß trotz langdauernder Cholesterinzufuhr nur eine vorübergehende, jeweilig nach der letzten Injektion auftretende und auch nur für kurze Zeit danach bestehende Steigerung des Blutcholesteringehaltes stattfindet.

Im Verlauf der Injektionsversuche traten bei drei Tieren Erscheinungen auf, die denen eines anaphylaktischen Shocks glichen. Kaninchen 7, das mehrere Monate mit langsam aufsteigenden Dosen und Mengen gespritzt wurde, starb kurze Zeit nach einer Injektion von 5 ccm einer 3%igen Cholesterinemulsion unter den Zeichen stark erhöhter Atemfrequenz, Pupillenverengerung, kurz aufeinanderfolgender krampfartiger Zuckungen des ganzen Körpers. Dasselbe konnte bei Kaninchen 2 beobachtet werden, nur daß hier nicht der Exitus eintrat, sondern nach einer Stunde das Tier ein fast völlig normales Verhalten zeigte. Das dritte Tier (Kaninchen 37) wurde $^1/_2$ Stunde nach der Injektion von 5 ccm einer 5%igen Cholesterinemulsion tot aufgefunden. Beobachtungen über den Exitus fehlen. Bemerkenswert ist, daß dieses Tier schon mehrere Injektionen größerer Mengen ohne jede Reaktion gut vertragen hat.

Die Sektion dieser Tiere ergab keinen anatomischen Anhaltspunkt für die Todesursache.

Histologische Befunde.

Ergebnisse aus den *Versuchen der I. Gruppe* (kurze Zeit, schwache Cholesterinlösungen).

Die Veränderungen, die hier gefunden wurden, sind lediglich auf *Leber, Milz* und *Nebennieren* beschränkt. Die *Aorta*, wie auch die anderen Gefäße weisen nicht die geringste Spur eines pathologischen Prozesses auf; sowohl regelmäßig makroskopisch angestellte Färbung der Intima mit Sudan wie auch das mikroskopische Bild zeigen durchaus normalen Befund. Auch an Herz und Lungen nichts Auffälliges.

Die Untersuchung des Hodens und der Ovarien auf Fett und doppeltbrechende Substanzen ist negativ.

Die *Leber* aller dieser Tiere weist eine nicht unerhebliche Fettinfiltration auf, die von der Umgebung der Vv. centrales ausgehend, sich nach der Peripherie zu erstreckt. Man sieht im Sudanhämalaun gefärbten Präparat sehr große und helle Leberzellen mit einem mehr oder weniger chromatinarmen Kern. In den Zellen, teils zentral, teils mehr am Rande liegen kleinere und größere Fetttröpfchen. Die Kupfferschen Sternzellen wie auch die Gallengangsendothelien sind frei von Fett. Im polarisierten Licht erscheinen nur vereinzelt anisotrope Substanzen teils in rundlichen oder ovalen, teils in länglichen splitterförmigen Strukturen. Vereinzelt sieht man auch die für Cholesterin typischen Kreuzfiguren.

Die *Milz* zeigt makroskopisch keine Abweichung von der Norm. Mikroskopisch sind in der Milzpulpa und in den Milzsinus ganz vereinzelt Fetttröpfchen färbbar. Die Follikel sind völlig fettfrei. Nur ganz wenige anisotrope Substanzen.

Die *Nebennieren* sind nicht vergrößert, die Rinde stark lipoidhaltig, aber auch hier nur wenig Doppelbrechung und Kreuzfiguren, so daß eine Vermehrung des Cholesteringehaltes kaum angenommen werden kann.

Zusammenfassung: Wir sehen also, daß bei den Tieren, die mit geringer Dosierung relativ kurz bis zu 71 Tagen gespritzt waren, keinerlei Gefäßveränderungen zu beobachten sind. Als einziger pathologischer Befund findet sich eine mäßig starke Fettinfiltration in der Leber und eine sehr geringgradige in der Milz. Diese Fettinfiltration besteht in erster Linie aus Neutralfett, der nur kleine Mengen doppeltbrechender Substanz beigemengt sind.

Befunde der *II.* und *III. Gruppe* ergeben durchaus gleiche Bilder, nur in der Stärke und Ausdehnung des Prozesses variierend, je nach der Versuchsdauer und nach der Menge des zugeführten Cholesterins. Dies läßt sich klar ersehen aus den beträchtlichen Differenzen der Zahlenwerte bei den einzelnen Kaninchen.

Es erhielt z. B. Kaninchen 125 in 153 Tagen nur 1,68 g Cholesterin, während in einer nur etwas längeren Zeit das Kaninchen 10 (174 Tage) 16,8 g erhielt. Dies erklärt sich daraus, daß, wie oben bereits auseinandergesetzt wurde, die Dosierung stark variiert wurde. Kaninchen 10 erhielt in der zweiten Hälfte seiner Versuchsdauer, d. h. drei Monate fast ausschließlich 2—3 ccm 2—3 mal wöchentlich 3%ige und 5%ige Cholesterinemulsion, so daß die Cholesteringesamtmenge um das Vielfache dessen stieg, was an Cholesterin gespritzt wurde, als die Dosen 1—2 ccm einer 1%igen Cholesterinlösung betrugen. Zu den Tieren, bei denen jene niedrigprozentige Lösung ausschließlich angewandt wurde, gehört auch Kaninchen 125 und es darf daher nicht überraschen, daß dementsprechend auch die Befunde an den einzelnen Organen im Verhältnis zu denen stark gespritzter Tiere verschwindend klein sind.

Alle Tiere dieser beiden Gruppen wurden also kürzere oder längere Zeit, oder aber wie z. B. in der III. Gruppe ausschließlich mit einer 3%igen und 5%igen Cholesterinemulsion behandelt.

Auch hier ergibt die *histologische Untersuchung* nur eine Beteiligung der Leber, Milz und Nebennieren. Dagegen zeigt bei keinem Tiere die Aorta oder die anderen Gefäße irgendwelche Befunde. Herz und Lunge (soweit die Tiere nicht an Pneumonie starben) sind vollkommen intakt.

Kein Lipoidgehalt, kein Cholesterinnachweis in den interstitiellen Zellen des Hodens und in den Ovarien.

Leber: Makroskopisch keine Veränderungen sichtbar. Mikroskopisch auffallend helle Zellen mit chromatinarmen Kernen. Zwischen den Leberzellenbalken, der Lage und dem Verlauf der Capillaren entsprechend kleinere und größere Fetttröpfchen dicht nebeneinander gelagert, diffus die ganze Leber durchsetzend. Die *Kupffer*schen Sternzellen dunkel, chromatinreich heben sich deutlich ab und sind völlig fettfrei. Das periportale Bindegewebe scheint vermehrt, die Bindegewebszüge bilden einen starken peripheren Kranz um die Läppchen. Eine Vermehrung der

Gallengänge ist nicht vorhanden. Im periportalen Bindegewebe sind Venenäste und auch zum Teil Gallengänge mit Fett angefüllt. Vereinzelt zwischen dem Leberzellengewebe kleine Inseln von Rundzellen mit stark färbbaren Kernen. Einzelne kleine Herde von Leberzellen lassen nur noch schwer ihre Struktur erkennen, die Kerne fehlen völlig, die Zellgrenzen sind sehr verwaschen, zum Teil überhaupt nicht mehr sichtbar, mitunter lassen nur noch kleinste Granula den Sitz der Zelle vermuten, es handelt sich hier zweifellos um kleine Nekroseherde. Im wesentlichen imponiert jedoch als Hauptveränderung die stark ausgedehnte Fettembolie.

Im polarisierten Licht erscheinen besonders reichlich in der Peripherie der Läppchen die Kreuzfiguren des Cholesterins, aber auch sonst sieht man stets der Lage der Lebercapillaren entsprechend zahlreiche kleinere und größere, teils rundliche teils splitterige Strukturen anisotroper Substanz. Im ganzen genommen jedoch entspricht die Menge des dort gefundenen doppeltbrechenden Cholesterins nicht der des zugeführten reinen Cholesterins.

Milz: Makroskopisch nicht vergrößert, etwas derb, auf der Schnittfläche sehr blutreich. Deutliche Trabekelzeichnung. Mikroskopisch findet man nur wenig Fett in den Reticulumzellen der Pulpa und in den Sinus. Die Follikel sind völlig fettfrei. An den Fettablagerungsstellen im polarisierten Licht vereinzelt anisotrope Substanz.

Nebennieren: In ihrer Größe bei den einzelnen Tieren sehr wechselnd; eine Vergrößerung des ganzen Umfangs konnte niemals festgestellt werden. Auf dem Durchschnitt lassen sie nur einen schmalen Streifen von Marksubstanz erkennen, die Rinde ist diffus verfettet und im ganzen stark verbreitert.

Histochemisch läßt sich ein sehr starker Lipoidgehalt nachweisen; die *Smith-Dietrich*-Färbung wie auch die *Schultze*sche Reaktion zeigen hier herdförmige Cholesterinesterablagerungen in der Zona fasciculata, aber auch eine nicht unwesentliche Mitbeteiligung der Zona glomerulosa. Vorwiegend in diesen beiden Schichten finden sich im polarisierten Licht zahlreiche anisotrope Substanzen und typische Cholesterinkreuzfiguren.

Zusammenfassung.

1. Bei keinem meiner Versuchstiere war auch nur die leiseste Spur von Arteriosklerose nachweisbar. Dabei ist zu berücksichtigen, daß ich Tiere bis zu 396 Tage im Versuch hatte, während nach enteraler Zufuhr nach den Angaben von *Schönheimer* schon nach einer Versuchsdauer von einem Monat bei fast allen Tieren arteriosklerotische Veränderungen auftraten.

Auch die von mir verwandten Cholesterinmengen sind wohl kaum als ausschlaggebend für das negative Ergebnis zu beschuldigen. Denn wenn meine Versuchstiere bis zu 19 g Cholesterin erhielten, so ist dies in Anbetracht der intravenösen Zufuhr im Vergleich zu den positiven Versuchen bei enteraler Zufuhr, bei denen z. B. von *Schönheimer* im Zeitraum von 212 Tagen 60 g gegeben wurden, keine zu geringe Menge. Es müssen also irgendwelche besondere Momente sein, die gerade nach enteraler Zufuhr reinen Cholesterins zur Ablagerung in den Gefäßen disponieren.

Man könnte daran denken, daß bei der Verdauung im Darm das reine Cholesterin verestert wird und nur bestimmte Cholesterinester zur Ablagerung in der Gefäßwand kommen können.

Es wäre dann erklärlich, daß bei meinen Versuchen, in denen das reine Cholesterin direkt in die Blutbahn kam, die Veresterung und somit die Vorbedingung für die Ablagerung in der Gefäßwand ausblieb.

2. Eine Hypercholesterinämie konnte ich nur ausnahmsweise feststellen. Sie scheint nur unmittelbar nach der Injektion zu bestehen. Dies ist nur dadurch erklärlich, daß die injizierten Cholesterinmengen sehr schnell in den Organen abgelagert werden.

3. Als Ablagerungsstätte für das intravenös injizierte Cholesterin kommt in erster Linie die Leber in Betracht, ferner aber Nebennieren und Milz.

a) In der Leber liegen die Hauptmengen des gefundenen Cholesterins in den Capillaren. Dieser Befund scheint auffällig in Anbetracht des Umstandes, daß in den Lungencapillaren eine solche Ablagerung nicht gefunden wurde. Wenn es sich um einfache mechanische Embolien handelte, so müßte man annehmen, daß dieselben nach intravenösen Injektionen besonders stark in den Lungencapillaren gefunden würden. Wir müssen also annehmen, daß es nicht ein mechanisches Zurückhalten, bedingt durch die Enge der Capillaren und die Menge der Tröpfchen sein kann, daß vielmehr ein besonderer Vorgang in den Lebercapillaren hinzukommt, der eine Ausfällung des Cholesterins bewirkt. Wir wollen es zunächst ganz dahingestellt sein lassen, ob der für die Ausfällung verantwortliche Faktor einfach das Blut ist, das vielleicht in den Lebercapillaren bei langsamer Blutströmung intensiver wirken kann, oder ob bestimmte Wirkungen der Capillarwandzellen, in der Leber also der *Kupffer*schen Sternzellen, angenommen werden müssen. Es ist interessant, daß Herr Dr. *Löffler* im hiesigen Institut bei Versuchen mit intravitaler Farbstoffspeicherung zu gleichen Ergebnissen kam. Da *Löffler* über diese Versuche demnächst ausführlich berichten wird, so will ich auf diese Fragestellung hier nicht näher eingehen. In den Sternzellen wurden niemals Ablagerungen gefunden, auch die Ablagerungen in den Leberzellen waren gering.

b) In der Milz wurden in geringen Mengen doppeltbrechende Substanzen in den Reticulumzellen gefunden, dagegen waren Ablagerungen in den Capillaren nicht zu beobachten.

c) Die Ablagerungen in den Zellen der Nebennierenrinden entsprechen denen, wie sie auch nach Hypercholesterinämie beim Menschen und bei den Versuchen nach enteraler Zufuhr gefunden werden. Da wir, wie *Jaffé* und *Tannenberg* erst neuerdings ausführlich ausführten, annehmen, daß der Lipoidgehalt der Nebennierenrindenzellen im innigsten Zusammenhang mit dem Blutlipoidgehalt steht, so ist wohl zu schließen, daß für die Ablagerungen des Cholesterins in den Nebennieren in meinen Fällen die kurzdauernde Hypercholesterinämie nach der Injektion ausreicht.

d) In anderen Organen insbesondere in Lungen, Nieren, Hoden und Ovarien waren niemals irgendwelche Ablagerungen zu finden. Besonders der negative Befund an den Keimdrüsen erscheint mir erwähnenswert, da von verschiedenen Autoren, besonders *Jaffé* und seinen Mitarbeitern

angenommen wurde, daß der Lipoidgehalt der Keimdrüsen von dem Lipoidgehalt des Blutes abhängt und auch bei Fütterungsversuchen mitunter Ablagerungen von Cholesterinestern in den Keimdrüsen beschrieben wurden. Woran der negative Befund in meinen Fällen liegt, ist schwer zu entscheiden, doch könnte man zur Erklärung auch wieder daran denken, daß nur eine Ablagerung bestimmter Lipoide, und zwar des Cholesterins nur nach seiner Veresterung stattfinden kann.

4. Ein prinzipieller Unterschied der Veränderungen war abhängig von der Versuchsdauer und der Versuchsmenge nicht festzustellen. Es fanden sich aber sehr wohl graduelle Unterschiede, und zwar ist für die Reichlichkeit der Ablagerungen mehr die Höhe der Dosis verantwortlich zu machen, da Tiere mit kürzerer Versuchsdauer und höherer Dosis die gleichen oder schwereren Veränderungen aufwiesen, als Tiere mit größerer Versuchsdauer und niedrigerer Dosis.

5. Im ganzen läßt sich also sagen, daß die Kaninchen nach intravenösen Injektionen des von mir verwandten Cholesterinpräparates in ihrem Allgemeinbefinden nicht geschädigt werden, und daß keine Organveränderungen festzustellen sind, die irgendeinen ausgesprochenen pathologischen Befund darstellen.

Literaturverzeichnis.

Anitschkow: Über experimentell erzeugte Ablagerungen anisotroper Lipoidsubstanz in der Milz und im Knochenmark. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **57**. — *Anitschkow:* Über die Veränderung der Kaninchenaorta bei experimenteller Cholesterinsteatose. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **56**. — *Anitschkow:* Über die Atherosklerose der Aorta bei Kaninchen. Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Pathol. **59**. — *Anitschkow:* Die Bedeutung des erhöhten Cholesteringehaltes f. d. Entstehung der Atherosklerose. Dtsch. med. Wochenschr. 1914. — *Anitschkow:* Zur Ätiologie der Atherosklerose. Arch. f. path. Anat. u. Physiol. **249**. — *Berberich:* Der Arcus lipoides des Trommelfells. Klin. Wochenschr. **48**. 1925. — *Chalatow:* Über exp. Cholesterinlebercirrhose. Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Pathol. **75**. — *Deicke:* Beobachtungen an Kaninchen mit künstlicher Cholesterinzufuhr. Krankheitsforsch. **3**. 1926. — *Dewey:* Experimental hypercholesterolemia. Arch. of internal med. **17**. 1916. — *Engel* und *Cserna:* Wien. klin. Wochenschr. 1925. 4. — *Fischer, B.:* Frankf. Zeitschr. f. Path. **27**. 1922. — *Hueck:* Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1925. — *Jaffé, R.* und *Tannenberg:* Nebennieren. Handb. d. inneren Sekretion. *Klotz:* Vascular changes following intraveneous injektions of fat and cholesterol. Journ. of med. research. **33**. 1915. — *Krylow:* Experimentelle Studien über Nebennierenrinde. Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Pathol. **58**. — *Schmidtmann:* Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **232**. — *Schönheimer:* Über die experimentelle Cholesterinkrankheit der Kaninchen. Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **49**. 1925. — *Thölldte:* Hypercholesterinämie, Gefäßveränderung und Blutdruck im Tierversuch. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **26**. — *Versé:* Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1925. — *Wacker* und *Hueck:* Chem. und morph. Untersuchungen über die Bedeutung des Cholesterins im Organismus. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **71**. 1913; **74**. 1914. — *Wacker* und *Hueck:* Münch. med. Wochenschr. 1913. — *Zinserling:* Über die Anfangsstadien der experimentellen Cholesterinverfettung. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **71**. 1923.

Lebenslauf.

Am 7. März 1903 wurde ich zu Virje in Kroatien geboren. Seit 1910 bin ich in Berlin ansässig und habe hier zunächst die 1. Gemeindeschule, dann von 1914—1923 das Sophien-Realgymnasium besucht. Von 1923—1928 studierte ich an der hiesigen Universität Medizin. Am 19. Mai 1928 beendete ich meine Studien mit der ärztlichen Prüfung.